

University of Groningen

Inherited cardiomyopathies

Tintelen, Johannes Peter van

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2008

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Tintelen, J. P. V. (2008). *Inherited cardiomyopathies*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Hartfalen is een complexe aandoening waarbij het hart niet in staat is om een voldoende bloedstroom te genereren waardoor weefsels en organen niet van voldoende voedingsstoffen en zuurstof voorzien worden. Cardiomyopathieën, in het bijzonder gedilateerde cardiomyopathie (DCM) waarbij de hartspier is verwijd, vormen een veel voorkomende oorzaak van hartfalen. Het sterftecijfer is hoog en de behandeling van hartfalen bedraagt 1-2% van de totale uitgaven voor de gezondheidszorg in ontwikkelde landen.¹

De afgelopen twintig jaar hebben belangrijke doorbraken opgeleverd als het gaat om het ontrafelen van ontstaansmechanismen van cardiomyopathieën. Bovendien wordt in toenemende mate herkend dat cardiomyopathieën familiair kunnen voorkomen. Bij 30-50% van de patiënten met DCM en aritmogene rechter kamer cardiomyopathie (ARVC) is sprake van een familiale vorm.^{2,3} Dit geeft aan dat erfelijke factoren een rol spelen bij cardiomyopathieën en heeft geleid tot de ontdekking van diverse genen die ten grondslag liggen aan diverse typen cardiomyopathieën.

De meeste erfelijke cardiomyopathieën zijn genetisch zeer heterogeen. Ook blijken mutaties in één gen ten grondslag te kunnen liggen aan meerdere typen cardiomyopathieën of zelfs aritmie-syndromen.

Uit een tijds- en kostenaspect overweging lijkt het stellen van een genetische diagnose weinig efficiënt, in het bijzonder als er geen duidelijke fenotypische kenmerken zijn die richting geven aan DNA onderzoek. Bovendien verdwijnen de grenzen tussen de verschillende klinische entiteiten omdat in toenemende mate overlappende klinische fenotypen worden herkend. Al deze ontwikkelingen hebben tot een intensieve samenwerking tussen cardiologen, genetici en klinisch genetici binnen de poliklinieken cardiogenetica geleid. De studies in dit proefschrift dragen bij aan de ontwikkelingen binnen het snel ontwikkelende deelgebied van de cardiogenetica.

Het eerste deel van dit proefschrift richt zich vooral op linkszijdige cardiomyopathieën. In **hoofdstuk 2** worden de resultaten beschreven van de screening van het lamine AC gen (*LMNA*) bij patiënten die zijn verwezen naar de gezamenlijke cardiologie-klinische genetica polikliniek. Bij patiënten met een primair cardiomyopathisch probleem, zijn bij 6% van de patiënten *LMNA* mutaties gevonden. Deze mutaties zijn allemaal gevonden in de subgroep van familiale DCM patiënten met geleidingsstoornissen. Bovendien zijn vier patiënten met familiale geleidingsstoornissen onderzocht waarbij één *LMNA* mutatie is gevonden. Deze is eerder beschreven in een familie waarin diverse personen ook alleen geleidingsstoornissen bleken te hebben. Het lijkt erop

dat deze specifieke mutatie vooral geleidingsstoornissen geeft, waarbij maar bij een klein deel van de patiënten zich DCM ontwikkelt. Dit onderstreept het belang om het *LMNA* gen te screenen bij deze patiënten. Vooral als er een positieve familieanamnese bestaat voor geleidingsstoornissen, DCM of plotse dood. Er zijn ook acht patiënten met een primair neurologisch beeld (spierziekte) met DCM onderzocht en daarbij zijn zeven *LMNA* mutaties aangetroffen.

Omdat *LMNA* mutaties de novo kunnen ontstaan en omdat verschijnselen van een eventueel geassocieerde spierziekte in de loop van de tijd kunnen ontstaan, moet *LMNA* screening niet alleen bij familiäre DCM met geleidingsstoornissen overwogen worden, maar ook bij patiënten met geïsoleerde DCM.

In **hoofdstuk 3** worden meerdere generaties van een grote familie met een autosomaal dominant overervende vorm van myocardfibrose beschreven. Het klinisch beeld liet vooral uitgebreide fibrose zien, met veel plotse dood op relatief jonge leeftijden. Genoomwijd koppelingsonderzoek toont een koppeling van de aandoening met een gebied op chromosoom 1, waar ook het *LMNA* gen is gelegen. De gebruikelijke screeningstechnieken die op de polymerase kettingreactie (PCR) zijn gebaseerd, hebben geen *LMNA* mutatie aan het licht gebracht. Maar Southern blot analyse, het sequencen van cDNA, en multiplex ligatie-afhankelijke probe amplificatie (MLPA) onderzoek lieten een deletie van het startcodon bevattende exon van het *LMNA* gen zien. Deze bevinding bevestigt de rol van deleties bij het ontstaan van laminopathiën en voegen een cardiomyopathisch fenotype, gekenmerkt door fibrose en beperkte dilatatie, toe aan het spectrum van idiopathische DCM.

Ook in **hoofdstuk 4** wordt ook een deletie beschreven die ten grondslag ligt aan een cardiaal fenotype. In dit hoofdstuk worden twee families beschreven met inspanningsgebonden ventriculaire aritmieën maar ook met sino-atriale, atrio-ventriculaire geleidingsstoornissen, boezemfibrilleren en afwezigheid van elektrische activiteit in de atria. Bovendien was er bij diverse personen sprake van linker-ventrikel (LV) disfunctie. Koppelingsonderzoek wees in de richting van een regio op chromosoom 1 (1q42-q43) waar de *RyR2*- en *ACTN2*-genen gelegen zijn. Hoewel op PCR gebaseerde screening in de twee families geen afwijking van deze twee genen liet zien, werd met MLPA onderzoek toch een deletie van exon 3 van het *RyR2* gen aangetoond. De resultaten van dit onderzoek breiden het *RyR2*-gerelateerde fenotype uit met verminderde LV functie en DCM.

Een verminderde LV functie wordt ook waargenomen bij ongeveer 16% van de patiënten met het Marfan syndroom, een erfelijke gegeneraliseerde bindweefsel ziekte, zelfs bij afwezigheid van hartklepafwijkingen of voorafgaande aortachirurgie. In **hoofdstuk 5** worden de resultaten weergegeven van een genotype-fenotype studie van een grote serie patiënten met Marfan syndroom die aan de Gent-criteria voldoen en LV dilatatie hebben. Dit laatste is gedefinieerd als een LV eind diastolische diameter gecorrigeerd voor leeftijd en lichaamsoppervlakte van >112%. *FBN1* is het belangrijkste gen dat aan Marfan syndroom ten grondslag ligt. *FBN1* mutatie-positieve Marfan syndroom patiënten die een mutatie hebben die waarschijnlijk tot haploinsufficiëntie leidt (met name grote deleties/nul-allelen of frameshift mutaties) hadden vaker LV dilatatie dan missense-mutatie dragers. Bovendien hadden *FBN1* mutatie-negatieve Marfan syndroom patiënten significant vaker LV dilatatie dan *FBN1* mutatie-positieve patiënten. Hoewel dit observationele onderzoek geen verklaring voor de LV dilatatie biedt, kan het wijzen op betrokkenheid van de extracellulaire matrix, al dan niet via *FBN1*/TGFB β , bij het ontstaan van LV dilatatie.

In **hoofdstuk 6** worden twee families met een desmine-gerelateerde myopathie ten gevolge van een niet eerder beschreven mutatie (p.S13F) in het kop-domein van het desmine gen (*DES*) beschreven. Hierbij is een zeer heterogeen klinisch beeld waargenomen, variërend van op zichzelfstaande DCM tot een gegeneraliseerde myopathie van de skeletspieren. In spierbiopten zijn desmine-aggregaten waargenomen. In **hoofdstuk 7** worden 27 p.S13F *DES* mutatiedragers uit 5 verschillende families beschreven. Vier patiënten hadden rechtszijdig hartfalen. Ook voldeden twee patiënten aan de opgestelde criteria voor ARVC en had één patiënt een histologisch beeld dat bij deze diagnose past. Deze observaties lagen ten grondslag aan de hypothese dat desmine-gerelateerde cardiomyopathie door de p.S13F mutatie overeenkomsten vertoont met desmosoom-cardiomyopathieën. Om hier aanwijzingen voor te vinden, zijn desmosoomeiwitten in hartspierweefsel van p.S13F mutatie-dragers onderzocht. Hierbij zijn normale hoeveelheden desmosoom eiwitten gezien, maar de membraneuze aansluiting tussen de hartspiercellen (intercalated disks) waren uitgerekt en hadden een zigzag vorm wat een gelokaliseerd effect van het afwijkende eiwit op cellulaire verbindingen doet vermoeden.

Het tweede deel van dit proefschrift richt zich vooral op rechtszijdig hartfalen. In **hoofdstuk 8** worden de resultaten van een nationale samenwerking met betrekking tot *PKP2* mutaties bij patiënten met ARVC beschreven. Van de

56 patiënten die aan de ARVC criteria voldeden, hadden er 24 (43%) een *PKP2* mutatie. Vier mutaties zijn meer dan eens gevonden en haplotype analyses hebben aanwijzingen gegeven dat het mutaties van een verre voorouder (zogenaamde founder-mutaties) zouden kunnen zijn. Ook zijn de resultaten van eerder verricht cardiologisch onderzoek bij familieleden aan deze bevindingen gerelateerd. Hierbij is bij 70% van de bewezen familiale vormen van ARVC een *PKP2* mutatie gevonden, terwijl er geen *PKP2* mutaties gezien zijn bij bewezen sporadische patiënten met ARVC. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor een relatie tussen genotype en fenotype.

In **hoofdstuk 9** zijn de resultaten beschreven van een genoom-wijde SNP array van vier kleine, mogelijk ver verwante families met ARVC. Dit onderzoek is gebaseerd op het concept dat bij laag penetrante mendeliaans overervende ziekten, chromosomale gebieden die de ziekte-veroorzakende mutatie bevatten, identiek door afstamming ("identical-by-descent") zijn. De gebieden die mutaties bevatten, hebben haplotypes die langer zijn dan de haplotypes die frequent in de populatie voorkomen (en zogenaamd "identical-by-state" zijn). Met gebruik van de 'haplotype sharing test' is één lang haplotype bestaande uit 91 SNP markers op chromosoom 12 waargenomen. De waarde van deze haplotype sharing test is bevestigd door het feit dat het langste haplotype inderdaad ook de ziekte-veroorzakende mutatie bevatte, namelijk een niet eerder beschreven splice-site mutatie in het *PKP2* gen. In **hoofdstuk 10**, worden de kenmerken van deze mutatie en details van het klinische spectrum binnen deze families beschreven. De gevonden c.2489+4A>C mutatie geeft een afwijkend mRNA. De beschreven families vertoonden een grote klinische variabiliteit, met non-penetrantie bij vrouwen.

